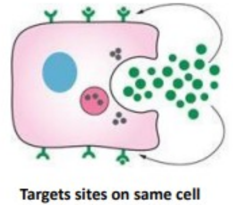
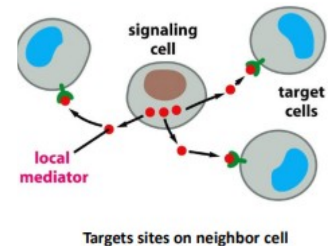
מנגנונים של מעבר אותות

הרצאה מספר 1

שליחים ראשונים עשויים לפעול באמצעות ארבע צורות האיתות העיקריות:



סיגנל אוטוקריני
סיגנל אוטוקריני הוא צורה של מעבר אותות בה הא מייצר תרכובות כימיות (שליחים) הנקשרות לקולטנים אוטוקריניים על אותו הא מה שגורם לתגובה .
בקצרה ←התא מעביר את הסיגנל לעצמו באמצעות שליחים ראשוניים שהוא מייצר, בעצם תא המטרה זה הוא בעצמו .

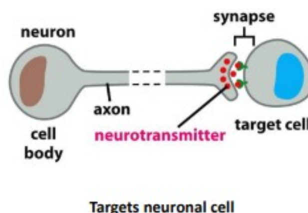


- **סיגנל פראקריני ← מכוון לתאים שכנים**
צורה של מעבר אותות בה התא מייצר תרכובות כימיות (שליחים) שעשויות להיות מועברות רחוק ז"א לפעול על מטרות רחוקות , או לשמש כמתווכים מקומיים המשפיעים רק על תאים בסביבה הקרובה של תא האיתות .
לסיכום ← זה ברגע שהתא שולח סיגנל לתאים שהם שכנים שלו .
לדוגמה
אנחנו פוגשים את סוג הסיגנל הזה גם במערכת היחסון לדוגמה כשנכנס וירוס לתא אחד והתא הזה מבין שהוא הולך למות אבל למה שימותו כל התאים שמסביב ? אז הוא שולח סיגנל לשכנים שלו שנכנס וירוס וככה התאים האלה יכינו את עצמם לקראת הווירוס הם מתחילים לייצר חומרים שלא יאפשרו לווירוס להיכנס או מגייסים תאי מערכת היחסון להגיע למקום וכו' .

- **סיגנל אנדוקריני ← מכוון לתא הממוקם רחוק**
התא מייצר סיגנל תרכובות כימיות (שליחים) לתוך זרם הדם , הנושאות את הסיגנל לתאי מטרה המופצים באופן נרחב בכל הגוף .

מכיוון שהאות האנדוקריני מסתמך על דיפוזיה וזרימת דם, הוא איטי יחסית

- **סיגנל סינפטי ← מכוון לתא עצבי (מעבר אותות בסינפסה)**
הוא סוג של איתות תאים שבו נוירון שולח דחפים חשמליים לאורך האקסון שלו; דחף המגיע לטרמינלים העצביים בסוף האקסון הוא מגרה את הטרמינלים להפריש אות כימי (סיגנל כימי) הנקרא נוירוטרנסמיטר.





מנגנונים של מעבר אותות

הרצאה מספר 1

סיכום קצר

- שליח ראשוני הוא בדרך כלל ליגנד שמחפש קשירה לקולטן ספציפי לצורך העברת סיגנל.
- שלוש הקבוצות עיקריות של קולטנים הם
  1. תעלה יונית
  2. GPSR
  3. Single-Pass Transmembrane receptors
- כאשר קולטנים מקבלים את הסיגנל הם מעבירים אותו לתוך התא על ידי הפעלה של שליחים שניוניים .

סיווג השליחים הראשוניים

שליחים ראשונים יכולים להיות מסווגים לפי משקל מולקולרי או לפי תפקידם .

יש 5 קבוצות של שליחים ראשוניים והם :

1. פקטורים סביבתיים ← **תעלות יוניות או GPSR**
2. יונים , גזים ומולקולות בודדות קטנים .

   (גם יכולים להיות פקטור סביבתי אבל הכוונה פה לחלק שאנו מייצרים בעצמנו)
3. מטבוליטים
4. הורמונים
5. פוליפפטידים מופרשים שאנחנו מסנתזים .

פקטורים סביבתיים ← מתקבלים דרך תעלות יוניות או GPSR

אצל בעלי חוליות כוחות סביבתיים או מולקולות קטנות מתקבלים דרך תעלות יונים ו/או GPSR של מערכת העצבים החושית המספקים העברה מהירה של מידע סביבתי .

מסר הסיגנל = העברת מידע סביבתי .הסיגנל הולך לקולטנים של מערכת העצבים החושית .

יש חמישה סוגים עיקריים של שליחים ראשונים סביבתיים במעבר אותות . (ז"א 5 סוגי מידע מהסביבה שמכילים שליחים ראשוניים)

1. אור
2. זיהוי טמפרטורה
3. ריחות , פרומונים וטעמים.

מנגנונים של מעבר אותות

הרצאה מספר 1

4. מכנוטרנסדוקציה
5. שדה מגנטי ויברציות שונות

הסבר על כל אחד מחמשת הסוגים של שליחים ראשוניים סביבתיים

1. **מכנוטרנסדוקציה ← תגובה ישירה לכוח :** טקסטורות , ויברציות \ רעידות , לחצים .

גם שמעתי וגם הרגשתי שני הסוגים הללו של הכוח נותנים לי תגובה . צליל הוא גל מכני , צליל חלש ז"א סיגנל חלש ז"א פחות קולטנים זיהו אותו לכן אנו בקושי שומעים את הסיגנל (כוח הוויברציה של הצליל חלש) קול יותר חזק שווה לסיגנל יותר חזק יותר קולטנים מעורבים בקליטת הסיגנל אז הסיגנל יותר חזק ולכן התגובה יותר חזקה .

Sound - is a mechanical wave, where **different tones** may be identified by **different domains** of a specialized resonating membrane of hair cells of the ear .

יש דומיניים יותר רגשים ויש פחות , הרגישות באה לידי ביטוי לפעמים על רמת הביטוי של אותו חלבון וזה מייצר שוני בתגובתיות או רמת תגובתיות של אנשים נגיד ניקח לדוגמה מוזיקה , הופעה במוזיקה קלאסית שבה 4 אנשים מנגנים על כינור , אחד מהאנשים בקהל יכול להתעצבן על זה שאחד מהכנרים באיחור טיפה בקצב וזה יעצבן אותו ממש כי הרגישות של הקולטנים שלו יותר גבוה הוא מרגיש את זה ושומע את זה מה שאחרים אפילו לא ישימו לב לזה בכלל ניקח מישהו אחר בקהל שאפילו לא שם לב לזה והוא מבסוט ממש על המוזיקה כי רמת הביטוי שונה וזה גורם בעצם להבדל בתחושות שלנו בין בני האדם וזה בגלל הקולטנים .

אותות מכנוטרנסדוקציה מועברים בעיקר בתוך התא על ידי מכניקה של תעלות יונים באמצעות דה-פולריזציה של הממברנה

2. **זיהוי טמפרטורה**

של (TRPs) מתרחשת בעיקר על ידי משפחת תעלות יונים של פוטנציאל קולטן חולף עשויים להיות מופעלים הן על ידי קישור ישיר של תרכובות TRPs נוירונים תחושתיים כימיות והן על ידי תרמודינמיקה של פתיחת תעלה .

סוגים שונים של שליחים ראשונים עשויים להפעיל את אותו קולטן על אותו תא:

תת-סוגים של ערוצי TRP מסוגלים לזהות אותות דומים גם לחמים ולקרים.

3. **מעבר אור ←** היא היכולת של תאים לזהות חלק קורן של הספקטרום האלקטרומגנטי (אור נראה)

מנגנונים של מעבר אותות

הרצאה מספר 1

פוטונים של אורך הגל מסוים נכנסים לעין והם נספגים בידי כרומופורים , כרומופורים הם מולקולות כמו חומצות אמינו ארומטיות שביכולתן לספוג סוגים שונים של אורך גל באור הנראה .

הכרומופורים נמצאים בתוך החלבונים ממשפחת האופסינים והם גורמים לשיני צורתם מה שורם לאקטיבציה של ה- GPCR

4. שדות מגנטים ואלקטריים

רגישות לשדה מגנטי או חשמלי , אנשים לרוב המקרים פחות מרגישים את זה לעומת בעלי חיים שיותר רגישים לזה כמו ציפורים וזוחלים שזה בעצם מהווה להם כמו GPS .

יותר מדויק ← - משמשים דגים ופלטיפוסים מסוימים (ברווזונים) לצורכי תקשורת וציד (שדה חשמלי) או למטרות ניווט (שדה מגנטי)

תאים עצביים אצל מינים כאלה <u>אמורים לחוש כוחות מגנטיים דרך חומר מתכתי מגנטיט (Fe_3O_4)</u> בעוד שמנגנונים מדויקים העומדים בבסיס תופעה זו נותרו לא ברורים .

Fe304 ← ברזל

ריחות , פרומונים וטעמים

האם תרכובות כימיות משמשות לאיתור מזון, חומרים רעילים וטורפים או למציאת בן זוג להזדווגות .
חומרי ריח, פרומונים וחומרי טעם מתרחשים <u>בעיקר באמצעות GPCRs</u> הממוקמים באף או בלשון.

חומרי ריח ופרומונים הם מולקולות נדיפות הפועלות דרך קולטנים ספציפיים בריכוז גבוה , פרומונים מסוגלים להשפיע הן על תגובות פיזיולוגיות והן על תגובות מווסתות התנהגויות חברתיות, תוקפניות, מיניות ואימהיות .

טעמים הם כימיקליים הניתנים לזיהוי בעיקר על ידי GPSR שהם קולטני טעם , יש טעמים שניתן דווקא לזהות אותם על ידי תעלות יוניות .

לכל סוג של מולקולה יש קולטן משלו והטעמים של המתוק ,מר והאומאמי מזוהים על ידי ה-GPSR אבל הטעמים של חמוץ ומלוח מזוהים על ידי התעלות יוניות .

כעת נדבר על הסוג השני של שליחים ראשוניים

ions, gases and small single molecule

יונים חופשיים ← עוברים דרך תעלות יוניות
נמצאים בסביבה החוץ תאית והתוך תאית . איתות באמצעות יון נחוץ לתפקוד תקין של בלוטת יותרת התריס והכליה .

תעלות יוניות הם יכולות להיות ספציפיות או לא ספציפיות ז"א הם מאפשרים מעבר ספציפי או לא ספציפי של יונים , זה תלוי איפה הם נמצאים ואיזה סיגנל הם צריכים להעביר וכו' .

מנגנונים של מעבר אותות

הרצאה מספר 1

לגבי הגזים כמו חמצן , CO,NO (קרבון מונו אוקסיד ונטריק אוקסיד) **צריך לדעת את המושג הזה בעל פה NO = nitric oxide והוא יכול לעבוד בתור שליח ראשוני וגם כשליח שניוני** (נלמד את זה בהמשך) .

מטבוליטים

GPCRs and ion channels

הסוג השלישי של שליחים ראשוניים , מטבוליטים הם תוצרים הנוצרים במהלך התהליכים הביוכימיים בתוך המטבוליזם של התא . הם שומרים על הומאוסטזיס של התא ושל כל האורגניזם .

מטבוליטים ידועים בתור שליחים ראשוניים :

Metabolites are known to be as the first messengers are:

- ➢ carbohydrates
- ➢ lipids
- ➢ nucleotides
- ➢ amino acids and their derivatives

. פחמימות , שומנים, נוקלאוטידים , חומצות אמינו

בפחמימות - רק מונומרים נחשבים כשליחים ראשונים למעט גליקופרוטאין המופרשים המשלבים פחמימות ארוכות שרשרת.

הורמונים

שליחים ראשוניים יכולים לשלוח אותות סיגנל למרחקים ארוכים . זמן מחצית החיים שלהם הוא ארוך .

😊 זהו לא דיברנו מעבר לזה

פוליפפטידים מופרשים

הם בונים הרבה מולקולות סיגנל (ליגנדים) של מערכת החיסון כמו : הציטוקינים , פקטורי גדילה וחלבוני המטריקס החוץ -תאי (ECM proteins) .

מנגנונים של מעבר אותות

הרצאה מספר 1

טבלת סיכום

Signal transduction **First messengers**

ARIEL UNIVERSITY

Size	Massless	1–10 Da	100–500 Da	1–50 kDa	3–700 kDa	100 kDa–1 MDa
Category	Environmental	Ions and small molecules	Metabolites	Hormones	Secreted proteins	Extracellular matrix
Examples	Mechanical force, sound, temperature, light	Ca^{2+}, Cl^-, Na^+, O_2, CO_2, CO, NO	Carbohydrates, lipids, nucleotides, amino acids	Steroid, Peptide	Interleukins, growth/death factors, chemokines	Fibronectin, laminin, collagen, elastin, and proteoglycan
Mechanism		Parcrine, synaptic	Endocrine, paracrine, synaptic	Endocrine, synaptic	Paracrine, synaptic	Paracrine

Cl^-, Na^+, Ca^{2+}

β-estradiol

Valine

Glucose

Adenine

Ghrelin

Integrin

Fibronectin

proteoglycan

Collagen

Elastin

Actin

(e.g. Wnt)

Receptor:

Ion channels

G-protein coupled receptors

Single-pass transmembrane receptors

α γ β

Kodis et al. (2012)

מנגנונים של מעבר אותות

הרצאה מספר 1

<u>תזכורת</u>

איתות פאראקריני פועל על תאים סמוכים, איתות אנדוקריני משתמש במערכת הדם כדי להעביר ליגנדים ואיתות אוטוקריני פועל על התא האיתות עצמו , איתות סינפטי מכוון למעבר אותות בסינפסה בו נוירון שולח דחפים חשמליים לאורך האקסון שלו .

[אוטוקריני , אנדוקריני ,פאראקריני וסיגנל סינפסי הם כולם צורות איתות של שליחים ראשונים .]

נקודות חשובים לגבי הטבלה :

- **כשסיגנל יותר גדול אז הקולטן שהוא יכול להפעיל משתנה** .
- רואים שהקבוצה של היונים וגזים יש לה 3 חצים ואחד מהם הוא חוצה את הממברנה מבלי קולטן , הוא חוצה אותה באמצעות דיפוזיה ואז בתוך התא יכול להיות קולטן שיושב בתוך התא ויכול להפעיל שם את הסיגנל.
אז הליגנד לא חייב להפעיל סיגנל בקרום (בממברנה)

<u>שאלה שהוא יכול לשאול :</u>

האם אור אנחנו רואים בעזרת תעלות יוניות או Single-Pass Transmembrane receptors ? תעלות התשובה : תעלות יוניות ו GPSR- .

שליח ראשוני הוא כל מולקולה או פקטור סביבתי שיכול להפעיל יצירת של סיגנל והפעלה של שליח שניוני .

מולקולה שמפעילה קולטן נקראת ליגנד והוא יכול להיות מאוד ספציפי וגם יכול להיות לא ספציפי

שליח ראשוני גורם לתא להבין מה קורה מסביב ולפעמים זה גם קורה בתוך התא ואז זה גורם ליצירת או הפעלת השליח השניוני שגורם לתגובה דרך מסלול ביוכימי ספציפי .

שליח ראשוני תוחלת החיים שלו בדרך כלל ארוכה והוא לרוב סיגנל חוץ תאי אבל כן אנחנו יכולים לסנתז חלק מהם ואז זה גורם להפעלה או יצירת שליח שניוני שהוא מעביר את הסיגנל לגרעין כדי להפעיל תגובה של תא לסיגנל שקיבלנו מהשליח הראשוני .

שליח שניוני הוא זה שמעביר את הסיגנל לגרעין התא כדי להפעיל תגובה של התא לסיגנל שהתקבל מהשליח הראשוני

מנגנונים של מעבר אותות

הרצאה מספר 1

Second messengers

- Short lived **intracellular** signaling molecules .

- מוביל לשינוי מהיר בפעילות של אנזים תאי אחד או יותר, בדרך כלל של קינאז , שתפקיד קינאזות זה לזרחן וזרחון ברוב המקרים גורם להפעלה \ להדלקה של אנזים .
- הסרה של השליח השניוני גורמת להפסקה מידית של תגובת התא לסיגנל הראשוני ז"א ברגע שהם מפסיקים לעשות סיגנל מיד גם התגובה נעצרת .

אלו ההבדלים בין שליחים ראשוניים ושניוניים .

יש ארבע סוגים של שליחים שניוניים

1. ציקליק נוקלאוטידים \ Cyclic nucleotides
2. גזים
3. סידן Ca^{+2}
4. Membrane lipid derivatives

את כולם ראינו כשליחים ראשוניים אז זאת אומרת ששליחים ראשונים ושניוניים יכולים להיות מאותם חומרים . לדוגמה ← ה- ניטריק אוקסיד אותו NO שהזכרנו מקודם

כעת נדבר על כל אחד מהארבע בנפרד

1. ציקליק נוקלאוטידים :

נוקלאוטידים מחזוריים הם "השליחים השניוניים" המחברים את הסביבה החוץ-תאית לסביבה התוך-תאית ומעבירים את האות של "השליח הראשון" כמו הורמונים ונוירוטרנסמיטרים.

Each cyclic nucleotide has three components. It contains a nitrogenous base (meaning it contains nitrogen): for example, adenine in cAMP and

guanine in cGMP. It also contains a sugar, specifically the five-carbon ribose. And finally, a cyclic nucleotide contains a phosphate.

- **cAMP and cGMP** (ציקליק AMP , GMP)
- פועל על ידי קשירה הפיכה לחלבוני מטרה ספציפיים
- מתפזר בחופשיות בציטופלזמה
- מיוצר על ידי אנזימים שנקראים cyclases לדוגמה adenylyl cyclase
- מתפרק על ידי אנזים שנקרא phosphodiesterase

cAMP

נוצר מ-ATP על ידי adenylyl cyclase .

GPSR מכילים את ה- G proteins (**guanine nucleotide-binding proteins**)

אשר הם משפחה של חלבונים הפועלים כמתגים מולקולריים בתוך תאים, ומעורבים בהעברת אותות ממגוון גירויים מחוץ לתא לפנים שלו. פעילותם מווסתת על ידי גורמים השולטים ביכולתם להיקשר ולהידרוליזה של גואנוזין טריפוספט (GTP) לגואנוזין דיפוספט (GDP). כשהם כבולים ל-GTP, הם 'פועלים', וכאשר הם כבולים ל-GDP, הם 'כבויים'. חלבוני G שייכים לקבוצה הגדולה יותר של אנזימים הנקראים GTPases.

חלבוני G מסוג GαS מפעילים את ה- adenylyl cyclase וחלבוני G מסוג Gαi מהמילה inhibition מכבים את האנזים adenylyl cyclase .

המטרה של קולטני GPSR היא להפעיל שליחים שניוניים ולהעביר מידע .

ציקלזות הם אלה שמאפשרות לנו לקחת מולקולת ATP ולהוריד משם 2 קבוצות זרחן ולנעול אותו בצורת ציקליק

Agonist = זה ליגנד שלא הגוף מייצר והוא עושה אותה תגובה של ליגנד , ואם אנו רוצים לחסום את הקולטן כדי שלא יעבוד אז נשתמש ב- אנטגוניסט .

מנגנונים של מעבר אותות

הרצאה מספר 1

תרופות שרוצים שהאפקט ימשך הם יגרמו ליצירת הרבה cAMP ואם נרצה דווקא לעצור אז אנחנו נצטרך לגרום לאקטיבציה של GPSR שהוא אינהבטורי ז"א מסוג Gαi ואז הוא כבר לא ייתן ל - adenylyl cyclaseלעבוד .

<u>מי הם המטרות של השליח השניוני cAMP ?</u>

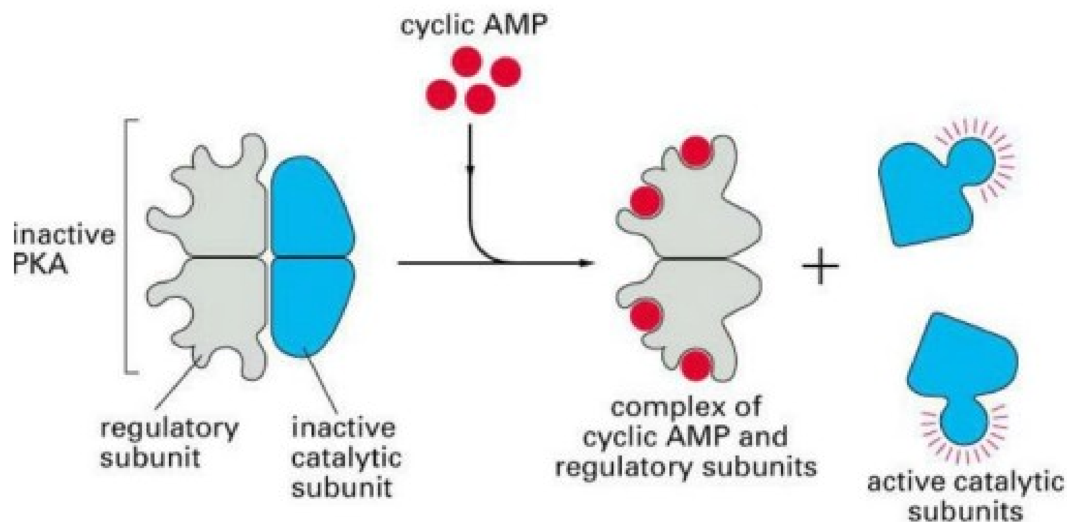
- PKA → cAMP-dependent protein kinases (PKA)
- Cyclic nucleotide gated ion channels = תעלות יוניות שcAMP יכול להפעיל אותם .

<u>איך עובד Protein kinase A ?</u>

זה קומפלקס שכדי להפעיל אותו אנחנו נצטרך לפרק אותו , הקומפלקס הזה מורכב מ 4 תת יחידות , שתיים שהם רגולטורים ושתיים האחרות הם אתרים קטליטיים .

כדי להפעיל את ה PKA צריך לקשור לכול אתר רגולטורי cAMP וברגע ש-4 מולקולות של cAMP מחוברות ל2 היחידות הרגולטוריות זה יגרום לשחרור של 2 האתרים הקטליטיים של PKA .

אז חיבור השליח השניוני cAMP ל PKA גורם לו לאקטיבציה ז"א מפעיל אותו .



<u>Cyclic nucleotide gated ion channels</u>

מנגנונים של מעבר אותות

הרצאה מספר 1

ברגע שאנחנו מקבלים סיגנל מהליגנד דרך GPSR עם GαS שהוא גורם להפעלה של האנזים adenylyl cyclase ויצור בעקבות כך את השליח השניוני cAMP , ה – cAMP הזה יכול ללכת ולהתחבר לתעלה יונית ולגרום לפתיחה שלה ומעבר יונים לתוך התא .

פקטור = אוטומטי זה חלבון זה לא דנא .

Response Element = זה רצף בדנ"א אז זה כן דנ"א

Response Element Binding protein(CREB) = זה לא דנ"א זה החלבון שנקשר לרצף הזה ומפעיל שעתוק במקום .

אז ברגע שהאתר הקטליטי משוחרר הוא מגיע ל CREB והוא מאפשר לו לרדת ל - **CRE** ז"א לרצף ואז כל מי שנמצא מתחת לפרומוטר הזה עובר סינתזה

CRE = זה cyclic response element

CREB = cyclic response element binding protein

<u>פונקציות תאיות שמוסתת על ידי cAMP</u>

- ויסות גורמי שעתוק -משפיעים על ביטוי חלבון
  על ידי כך ש- CREB מקשר את אותות (הסיגנל) של cAMP לשעתוק . **רק** גנים שיש להם את הרצף של CRE יכולים מופעלים על ידי המנגנון הזה ויכולים לעבור סינתזה .
- Phosphorylation ((זרחון of cellular proteins and change of their activity
  Activation - lipase, glycogen phosphorylase, cholesteryl esterase – **Inhibition** - glycogen synthase
  (ז"א מעודד גליקוליזה כי הוא מכבה בניית גליקוגן)